Münster 1936 No 368 Med DiSS

Aus dem Hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
(Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten)

Verhalten des opsonischen Index bei mit Preloban gefütterten Kaninchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
bei der Hohen Medizinischen
Fakultät der Westf. Wilhelms-
Universität zu Münster (Westf.)

verfaßt und vorgelegt von

Richard Wiechers
aus Paderborn.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1935

Dekan und Referent: Prof. Dr. K. W. J ö t t e n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.).

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0172

Unter Immunität verstehen wir die Unempfänglichkeit eines Individuums gegenüber einer Infektion. Dabei kann sie entweder natürlich vorhanden, angeboren oder erst erworben sein, und wir sprechen demnach von einer angeborenen (natürlichen) und einer erworbenen Immunität. Schon im Altertum und im frühen Mittelalter wurden Beobachtungen über sie angestellt. In der Folgezeit bemühte man sich, ihr Wesen und ihre Eigenart zu erforschen. Bereits lange Zeit vor Entdeckung der Bakterien hatte man festgestellt, daß die Empfänglichkeit der einzelnen Tierklassen, der einzelnen Menschen- und Tierrassen und des einzelnen Individuums gegenüber einer Infektion eine verschiedene ist. So sind beispielsweise gewisse Kaltblüter immun gegen gewisse Warmblüterkrankheiten. Auch innerhalb der Warmblüterklassen finden wir Verschiedenheiten in der Empfänglichkeit der Säugetiere und Vögel für gewisse Infektionen. Freilich können wir von einer absoluten Immunität nur selten sprechen, diese scheint beim Menschen für die Rinderpest, bei allen anderen Säugetieren für die Masern zu bestehen. Über diese Eigenarten der natürlichen Immunität und ihre Ursachen suchte man sich nun klar zu werden. Zunächst liegt wohl die Vorstellung sehr nahe, daß die äußeren Schutz- und Abwehrvorrichtungen des Körpers, so z. B. die gesunde Haut und die unverletzten Schleimhäute, den Organismus vor den eindringenden Krankheitserregern schützen. Ferner kann die natürliche Resistenz darin liegen, daß der Körper ein ungünstiger Nährboden für die Bakterien ist. Schließlich müssen im Körper selbst Schutz- und Abwehrstoffe vorhanden sein, die imstande sind, die Krankheitserreger zu schwächen oder zu beseitigen. Erst die neuere Zeit gestattete es, mit Hilfe moderner medizinischer Untersuchungsmethoden diese Schutz- und Abwehrstoffe des Körpers näher kennenzulernen. So war zunächst dem genialen Forscher Metschnikoff der Nachweis gelungen, daß bestimmte Körperzellen die Eigenschaft besitzen, Bakterien in sich aufzunehmen und zu vernichten. Er nannte diese Zellen „Phagocyten", und zwar deswegen, weil sie die Krankheitserreger gewissermaßen auffressen. Diese bakterienfeindlichen Zellen sind in der Hauptsache die weißen Blutkörperchen. Doch ist es einleuchtend, daß nicht nur die Leukozyten die Hauptrolle bei der Immunität spielen, sondern es müssen auch noch andere Kräfte am Werke sein. Da war es Hans Buchners großes Verdienst, nachzuweisen, daß sich im Serum Stoffe befinden, die imstande sind, Bakterien abzutöten. Er gab diesen

Stoffen den Namen „Alexine". Diese Alexine sind streng bakterizide Stoffe, doch sind sie in ihrer Menge und Wirkung begrenzt und können durch Einwirkung auf eine große Anzahl von Bakterien aufgebraucht werden. Weitere Abwehrstoffe des Körpers stellen die sog. „Leukine" dar, die von den polymorphkernigen Leukozyten auf gewisse Reize hin gebildet werden. Dabei gehen die Leukozyten aber weder zugrunde, noch büßen sie ihre Tätigkeit ein. Außerdem gibt es noch die „Plakine", das sind Plättchenstoffe der Thrombozyten. Sie wurden von Gruber und Futaki bei Untersuchungen über die natürliche Resistenz gegen Milzbrand entdeckt. Schließlich wären noch antibakterielle Stoffe zu erwähnen, die sich durch eine besondere Wirkungsweise auszeichnen. Es sind das die „Bakteriotropine" und „Opsonine", die in einem besonderen Abschnitte näher betrachtet werden sollen, da sie für die vorliegende Arbeit das größte Interesse beanspruchen. So sehen wir, daß die Grundlagen der natürlichen Immunität gegen bakterielle Infektion im wesentlichen zwei Gruppen umfassen, die wir als zelluläre und humorale bezeichnen. Einmal stellen die Leukozyten bei der Infektion wichtige Abwehrkräfte des Körpers dar, zum andern sind die gelösten, also humoralen Stoffe tatkräftige Verteidigungsmittel für den Organismus. Durch zahlreiche Versuche ist festgestellt worden, daß die einen wie die anderen Schutzeinrichtungen des Körpers in ihrer Wirkung sich gegenseitig unterstützen und demnach also voneinander abhängig sind.

Es war schon von alters her bekannt, daß ein Mensch nach Überstehen einer Infektionskrankheit eine dauernde oder vorübergehende Unempfänglichkeit gegen diejenige Krankheit erhielt, die er durchgemacht hatte. Durch diese Erkenntnis war man schon in frühester Zeit auf den Gedanken gekommen, diese natürlich erworbene Immunität auch künstlich zu erzeugen. Wir sprechen dann von einer aktiven Immunisierung. Als eine der gefürchtesten Erkrankungen war schon im Anfang des Mittelalters die Blatternerkrankung bekannt. Da man beobachtet hatte, daß eine überstandene Infektion gegen eine Neuansteckung schützte, versuchte man, die Blattern bei gesunden Menschen künstlich zu erzeugen, um ihnen Immunität zu verleihen. Schon die Chinesen verfuhren derart, daß sie die Kinder zu Blatternkranken in das Bett legten. Später wandten sie eine andere Methode an: sie stellten einen Impfstoff aus Blatternkrusten her, die mit Dämpfen von Heilkräutern durchräuchert und mit Moschus vermischt wurden, darauf rieben sie diesen Stoff auf Watte und führten ihn in ein Nasenloch. Später wurde der Impfstoff in die Haut eingeimpft. Außer in China war die Pockenschutzimpfung auch in Indien, Afrika und Kleinasien bekannt. Eine große Umwälzung erfuhr dann die Schutzimpfung gegen Pocken in Europa. Hier war es der englische Arzt Jenner, der im Jahre 1798 nachwies, daß die Pockenerkrankung des Menschen ätiologisch identisch ist mit der

Kuhpockenerkrankung. So trat denn an die Stelle der bisher üblichen Methode der Pockenschutzimpfung mit Menschenpockenmaterial die Jennersche Kuhpockenschutzimpfung. Außerdem wurden auch Schutzimpfungen gegen die Pest und die Cholera, teils mit Erfolg, teils ohne Erfolg, angewandt. Außer der aktiven gibt es noch eine passive Immunisierung, die darin besteht, daß fertig gebildete Schutzstoffe dem Organismus einverleibt werden. Mit der Entdeckung der Bakterien als Ursache der Infektionskrankheiten kam man dann in der Folgezeit bei der Erforschung über die Immunität einen ordentlichen Schritt weiter. Die Ursachen und das Wesen der erworbenen Immunität wurden nun von namhaften Forschern, wie R. Koch, v. Behring, Buchner, Bordet, Ehrlich, R. Pfeiffer und Gruber genauer studiert und festgestellt. Ihre Entdeckungen führten zu der Ansicht, daß bei der erworbenen Immunität eine Erhöhung der natürlichen Resistenz, also der Phagozytose und der im Blute vorhandenen Schutzstoffe nach der Krankheit stattfindet. Von größerer Bedeutung ist aber die Bildung spezifischer Schutzstoffe. In der Mehrzahl der Fälle jedoch verlaufen die erhöhte natürliche Resistenz und die Produktion spezifischer Schutzstoffe bei einer Infektion Hand in Hand und tragen in gleicher Weise zur Heilung bei. Von den spezifischen Schutzstoffen sind hier zu nennen die Antitoxine, Lysine, Opsonine, Tropine, Antiaggressine, ferner die Agglutinine und die Präzipitine. Von diesen sind für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung die Opsonine und Tropine, die nun im folgenden näher betrachtet werden sollen.

Wenn man Bakterien mit Leukozyten zusammenbringt, so sieht man, daß die Bakterien vereinzelt von den weißen Blutkörperchen gefressen werden, wie es ja schon Metschnikoff nachgewiesen hatte. Bedeutende Forscher, wie Wright, Douglas, Neufeld und Rimpau stellten nun weitere Versuche über die Phagozytose der Leukozyten an und rückten somit Metschnikoffs Lehre wieder in den Vordergrund der Immunitätsforschung. Neufeld in Berlin und Wright in London machten bei ihren Versuchen die Feststellung, daß die Phagozytose der weißen Blutkörperchen bei Anwesenheit von Serum außerordentlich stark zunimmt und daß sie fast ganz nachläßt, wenn man anstelle des Serums physiologische Kochsalzlösung nimmt. Daraus schlossen sie, daß im Serum eine Substanz vorhanden sein müsse, die eine ähnliche bakterienfeindliche Wirkung ausübt wie die schon genannten übrigen Schutz- und Abwehrkräfte des Körpers. Metschnikoff hatte bereits die Existenz von Stimulinen anerkannt. Das sind Stoffe, die imstande sind, die Leukozyten zur Freßtätigkeit anzuregen. Doch durch ihre neueren Untersuchungen konnten Wright und Neufeld nachweisen, daß die im Serum wirksamen Stoffe nicht die Leukozyten, sondern die Bakterien beeinflussen. Wright gab

diesen phygozytosebefördernden Substanzen den Namen „Opsonine", womit er sagen will, daß sie die Bakterien gewissermaßen zum Mahle vorbereiten und den Leukozyten schmackhaft machen. Neufeld ging von der Auffassung aus, daß die phagozytoseerregenden Serumstoffe umstimmend auf die Bakterien wirken, so daß diese nachher von den weißen Blutkörperchen in reichlichem Maße phagozytiert werden. Er nannte sie deshalb „Bakteriotropine".

Bei ihren Versuchen stellten Wright und Douglas fest, daß das Normalserum nach 5—6 Tagen, wenn es im Dunkeln aufbewahrt wird, ungefähr 50 % des Gehaltes an Opsoninen verliert. Auch 10 minutenlanges Erhitzen auf 60° zerstört die Opsonine. Dagegen werden nach Behauptung von Sawtschenko die Opsonine des Immunserums durch die Hitze nicht beeinflußt.

Durch eingehende Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Bakteriotropine einfach gebaute, thermostabile Stoffe darstellen, die ohne Komplement wirksam sind. Dagegen sind die Opsonine komplexer Natur. Obwohl manche Forscher, wie Fornet und Porter, diese komplexe Konstitution der Opsonine infrage stellten, so ist diese Auffassung durch die Arbeiten zahlreicher Autoren wie Bächer, Neufeld, Hühne, Levaditi, Imman, Pribram, Mutermilch, Reiter u. a., widerlegt worden. Demnach ist die opsonische Kraft normaler Seren aus ihrem Gehalt an Komplement zu erklären, was schon aus der Tatsache hervorgeht, daß durch Erhitzen des Normalserums der Verlust an Opsoninen mit dem Verlust an Komplement Hand in Hand geht. Außerdem stellten Kenzler, Hartoch und Reiter fest, daß bei der Opsonierung ein erheblicher Komplementverbrauch stattfindet und daß durch Komplementbindung die opsonische Wirkung eines Serums vermindert werden kann. So stellen die Bakteriotropine und die Opsonine zwei wichtige Schutzstoffe für den Körper dar, wobei die ersteren noch dadurch an Bedeutung gewinnen, daß sie bisher die einzigen antiinfektiösen Substanzen sind, die ohne Komplement ihre Wirksamkeit entfalten können. Doch stimmen diese beiden Serumstoffe darin überein, daß sie die Bakterien für die Leukozyten zur Phagozystose vorbereiten.

Beim Studium über die Beeinflussung der Immunitätslage stellte man fest, daß durch die Nahrung eine Steigerung der natürlichen Immunität erzielt wird. Dabei erkannte man, daß die fleischfressenden Tiere gegen Infektionen resistenter sind als die pflanzenfressenden. In unserer Nahrung sind für Leben und Gesundheit unentbehrliche Stoffe enthalten, die „Vitamine" genannt werden. Da der Genuß dieser Vitamine das Zustandekommen bestimmter Erkrankungen verhütet, kam man auf den Gedanken, durch reichliche Zufuhr von Vitaminen die allgemeine Immunitätslage zu verbessern. Doch sind nur wenige Versuche hierüber angestellt worden. Pfan-

nenstiel konnte nachweisen, daß im Serum von Kaninchen, die mit Rüben gefüttert wurden, Typhusbazillen leichter vernichtet wurden als bei nur mit Haferkörnern gefütterten Tieren. Wie hier durch eine erhöhte Vitaminzufuhr die Immunität gesteigert wird, so wird bei Mangel an Vitaminen die Resistenz erheblich herabgesetzt, wie Werkmann, Aron und Gralka feststellen konnten. Auch günstige Einflüsse von Licht und Luft haben eine mittelbare Wirkung auf die Resistenz gegen Infektionen. Heidenhain und Fried haben nachgewiesen, daß durch kleinste Mengen von Röntgenstrahlen eine Steigerung der natürlichen Immunität herbeigeführt wird. Schließlich sollen auch die Hormone von Einfluß auf die Immunitätslage sein, doch sind die Versuche hierüber noch nicht abgeschlossen.

Unter Hormonen verstehen wir die in den Sekreten innersekretorischer Drüsen wirksamen Stoffe. Drüsen mit innerer Sekretion sind z. B. die Hypophyse, die Schilddrüse, die Nebenschilddrüsen, die Nebennieren und die Thymusdrüse. Sie besitzen keinen Ausführungsgang und entleeren ihr Sekret direkt in das Blut oder indirekt über die Lymphgefäße in die Blutbahn. Deshalb bezeichnet man sie auch als endokrine Drüsen, ihr Sekret auch als Inkret. Die Hypophyse liegt im Türkensattel und besteht aus drei Teilen, dem Hypophysenvorderlappen, dem Hinterlappen und der Pars intermedia. Sie ist von Bedeutung für die Wachstums- und Stoffwechselvorgänge des Körpers. Die Hormone der Hypophyse gelangen also wie auch die Hormone der übrigen innersekretorischen Drüsen in das Blut und werden zu bestimmten Organen geleitet, auf die sie regulierend einwirken.

Ein Präparat aus dem Hypophysenvorderlappen ist das „Preloban", das im Werk Höchst der I. G. Farbenindustrie hergestellt wird. Es enthält die Hormone der Hypophysenvorderlappendrüse in haltbarer und biologisch nachweisbarer Form. Die Standardisierung erfolgt am Hahnenhoden und wird in der Form durchgeführt, daß die Dosis als eine Reifungseinheit (Reif. E.) bezeichnet wird. Sie bewirkt am 4—6 Wochen alten, nicht kastrierten Hähnchen bei täglicher Injektion 6 Tage hindurch eine Gewichtsvermehrung des Hodens um 50 % am 8. Tage gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren. Preloban ist in der Weise eingestellt, daß 1 Dragee 5 Reif. E. entspricht.

Mit diesem Präparat hat man bereits bedeutende therapeutische Wirkungen erzielt. So haben Steinitz und Thau einige Fälle von hypophysärer Kachexie behandelt, die von ihnen durch Verabreichung von Preloban in Kombination mit Insulin geheilt worden sind. Auch bei Stoffwechselstörungen wurden durch Prelobanbehandlung Erfolge erzielt. Außerdem kann Preloban auch bei Potenz-

störungen, bei Migräne, Psoriasis und Haarausfall therapeutisch angewandt werden.

Wie schon erwähnt, hat sich W r i g h t bei der Erforschung über die phagozytosebefördernden Substanzen dadurch einen Namen gemacht, daß er diese Stoffe genauer studierte und sie Opsonine nannte. Außerdem bestimmte er mit Hilfe eines von ihm erdachten Verfahrens die opsonische Kraft und berechnete ihre Größe. Diese Größe habe ich in meinen Versuchen bei mit Preloban gefütterten Kaninchen festgestellt.

Technik und Resultate meiner Versuche.

Für meine Versuche wurden zunächst zwei Kaninchen eingesetzt. Diese wurden täglich mit Preloban gefüttert, und zwar mit kleinen Mengen angefangen bis zu gleichmäßig steigenden Dosen. Die Fütterungen wurden auch zeitweise unterbrochen. Täglich stellte ich den Pulsschlag fest und prüfte etwa jeden 5. Tag das Gewicht der Tiere. Außerdem nahm ich von Zeit zu Zeit eine Zählung der Leukozyten und Komplementbestimmungen vor. Ferner stellte ich Versuche zur Bestimmung des opsonischen Index an. Dieser wurde zunächst vor der Fütterung mit Preloban einige Male errechnet, um einen Vergleich mit den Resultaten während der Fütterung ziehen zu können. Zur Unterscheidung wurden die Tiere mit Nummern versehen, von denen das eine mit 1925, das andere mit 1932 gekennzeichnet wurde. Ka. 1932 ging nach einer Behandlungszeit von 2 Monaten ein, weshalb ich ein neues Tier einsetzte (1943).

Meine Versuche stellte ich nach der von W r i g h t erdachten und angegebenen Methode an.

Zum Versuche selbst benötigte ich folgende Materialien:

1. das Serum der zu untersuchenden Kaninchen,
2. das Serum eines Kontrolltieres,
3. eine Bakterienaufschwemmung von Colibazillen,
4. gewaschene Blutkörperchen.

Die Seren des zu untersuchenden Kaninchens und des Kontrolltieres erhielt ich durch Entnahme von Blut aus den Ohrvenen der Tiere. Zur Aufnahme des Blutes diente eine Glaskapillare, in die das Blut durch Kapillarattraktion hineinlief. Das eine Ende des Röhrchens wurde über der Flamme zugeschmolzen. Kurz vor der Untersuchung wurde dann das Blut zentrifugiert, um das Serum von den Blutkörperchen zu trennen.

Für die Bakterienaufschwemmung verwendete ich Colibazillen. Eine Öse einer möglichst jungen Kultur verrieb ich an der Innenwand eines Reagenzröhrchens, das etwa zu einem Viertel mit physio-

logischer Kochsalzlösung gefüllt war, und tauchte allmählich die Öse in die Flüssigkeit ein. So wurden die Bazillen langsam in der Lösung verteilt. Dann wurde die Emulsion ungefähr 5 Minuten zentrifugiert und die obere von Klumpen befreite Flüssigkeit abpipettiert. Dann schüttelte ich die Emulsion, nachdem ich sie in ein neues Röhrchen gefüllt hatte, durch Klopfen mit dem Finger kräftig durch, damit sich nicht etwa Haufen von Bazillen bildeten.

Die Blutkörperchenemulsion stellte ich auf folgende Weise her: Ich füllte ein kleines Reagenzröhrchen bis etwa zu zwei Dritteln mit einer 1,5prozentigen Natrium citricum-Lösung, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Dann ließ ich einige Tropfen Blut, das ich einem meiner Finger entnahm, in die Lösung eintropfen. Darauf vermischte ich vorsichtig das Blut mit der Lösung durch Kippen des Reagenzröhrchens und zentrifugierte dann etwa 5 Minuten lang. Dadurch senkten sich die Blutkörperchen sämtlich auf den Boden und die über ihnen stehende Flüssigkeit wurde klar, die ich dann absaugte. Darauf fügte ich eine der früheren Flüssigkeit entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung hinzu und mischte ganz vorsichtig durch Kippen. Dann zentrifugierte ich nochmals und pipettierte die überstehende Flüssigkeit ab.

Somit waren die Vorversuche beendet, und ich konnte an den eigentlichen Versuch zur Bestimmung des opsonischen Index herangehen. Nachdem ich alle zum Versuche nötigen Gebrauchsgegenstände und Materialien bereitgestellt hatte, konnte ich nun das „phagozytäre Gemisch" herstellen. Zu diesem Zwecke nahm ich vom Serum des zu untersuchenden Kaninchens, von der Bakterienaufschwemmung und den gewaschenen Blutkörperchen gleiche Teile, die ich innig miteinander vermischte. Dasselbe Gemisch stellte ich auf gleiche Weise vom zweiten Kaninchen und vom Kontrolltiere her. Dann brachte ich diese Gemische in den Opsonizer und ließ sie 10 Minuten lang bei 37° der Bruttemperatur ausgesetzt. Nach Entnahme der Mischung aus dem Brutapparat machte ich dann auf bereitliegenden Objektträgern Ausstriche, wobei ich darauf achten mußte, daß das Ende des Ausstriches einen nach rechts konkaven Bogen aufwies. Darauf ließ ich die Präparate lufttrocken werden, fixierte sie mit gesättigter Sublimatlösung und färbte dann mit Carbolthionin.

Hierauf erfolgte die Durchsuchung der Präparate mit dem Mikroskop, und zwar in der Weise, daß ich die Leukozyten und die von ihnen aufgenommenen Bakterien zählte. Dabei hielt ich mich an folgende Regeln, die R e i t e r aufgestellt hat:

1. Die zu zählenden Leukozyten sollen sämtlich am Ende des Ausstriches (auf dem „Bogen") liegen.

2. Von jedem Gemisch werden mindestens 100 polynukleäre Leukozyten gezählt, ohne Rücksicht darauf, ob sie gefressen haben oder nicht.

3. Nur Leukozyten, die intakt, gut gefärbt und deutlich von der Umgebung markiert sind, werden gezählt.

4. Als „gefressen" gelten nur die Bakterien, die vollkommen intrazellulär liegen.

5. Nicht gezählt werden Leukozyten mit Bakterienklumpen und solche, die sich überfressen haben.

6. Ist man im Zweifel, ob ein Leukozyt zu zählen ist, wird er nicht gezählt.

7. Der Untersucher darf nicht wissen, welche Präparate er durchmustert, nur so ist das Resultat ein objektives.

8. Eine Serie von Untersuchungen muß von demselben Untersucher gezählt werden.

Hatte ich auf diese Weise bei 100 Leukozyten die Anzahl der von ihnen gefressenen Bakterien festgestellt, so berechnete ich den opsonischen Index. Hierzu mußte ich erst den phagozytischen Index bestimmen. Wenn bei dem phagozytären Gemisch des zu untersuchenden Kaninchens z. B. 100 Leukozyten 65 Bakterien gefressen hatten, so erhielt ich den phagozytischen Index = Ph. I., indem ich dividierte $^{65}/_{100} = 0{,}65$. Dann stellte ich auf die gleiche Weise den Ph. I. beim Gemisch des Kontrolltieres fest und erhielt z. B. als Resultat 0,72. Den opsonischen Index fand ich nun, indem ich den Ph. I. des zu untersuchenden Kaninchens durch den Ph. I. des Kontrolltieres dividierte. So erhielt ich:

$$\frac{\text{Ph. I. des Kaninchens}}{\text{Ph. I. des Kontrolltieres}} = \frac{0{,}65}{0.72} = 0{,}9.$$

Der opsonische Index = O. I. des zu untersuchenden Kaninchens betrug also = 0,9.

Um nun die Ergebnisse der von mir angestellten Versuche besser verfolgen zu können, gebe ich in der nebenstehenden Tabelle eine Übersicht über die Resultate der opsonischen Bestimmungen.

Wie man aus dieser Tabelle und den beigefügten graphischen Darstellungen ersieht, wurde die Fütterung mit Preloban einige Male bei Ka. 1925 unterbrochen, während dies beim zweiten Tier nur einmal geschah. Daraus können wir erkennen, daß der O. I. während der Fütterung ein anderes Verhalten zeigt als vor oder auch bei Unterbrechung der Fütterung. Bei den ersten Versuchen während der Verabreichung bemerkt man sogleich ein Ansteigen des O. I. von 0,9 auf 1,1 bzw. von 0,7 auf 0,8. Jedoch nimmt der Wert bei Ka. 1925 in der Folge wieder ab, um zum Schluß wieder anzusteigen. Sowohl bei der ersten wie auch bei der zweiten Unterbrechung der Prelobandarreichung zeigen die Zahlen des O. I. jedesmal ein deutliches Abfallen der Kurve an. Nach Einsetzen der Fütterung nimmt die Größe des O. I. wieder zu, sowohl nach der ersten wie auch nach der zweiten

Kaninchen 1925:

Anzahl der Bestimmungen	O. J.	Art der Fütterung
1. 2.	0,8 0,9	Vor der Fütterung
3. 4. 5. 6.	1,1 1,0 0,7 0,9	2,5 Reif. E.
7. 8.	0,9 0,7	Keine Fütterung
9. 10.	1,0 1,1	2,5 Reif. E.
11. 12. 13.	1,0 0,9 0,8	Keine Fütterung
14. 15.	0,9 0,9	2,5 Reif. E.
16. 17. 18.	1,0 1,0 1.0	5 Reif. E.
19. 20. 21.	1,1 1,3 1,2	10 Reif. E.
		Keine Fütterung
22. 23. 24. 25.	1,1 1,2 1,3 1,3	10 Reif. E.

Kaninchen 1932:

Anzahl der Bestimmungen	O. J.	Art der Fütterung
1. 2.	0,9 1.0	Vor der Fütterung
3. 4. 5. 6.	0,9 1,1 0.7 0,9	2,5 Reif. E.
7. 8.	0,9 0,9	Keine Fütterung

Kaninchen 1943:

Anzahl der Bestimmungen	O. J.	Art der Fütterung
1. 2. 3.	0,8 0,8 0,7	Vor der Fütterung
4. 5.	0,8 0,9	2,5 Reif. E.
6. 7. 8.	0,9 1,0 1,0	5 Reif. E.
9. 10. 11.	1,1 1,2 1,1	10 Reif. E.
		Keine Fütterung
12. 13. 14. 15.	1 0 1,1 1,2 1,3	10 Reif. E.

Unterbrechung. Bis zu diesem Zeitpunkte war das Kaninchen mit einer Dosis von 2,5 Reif. E. pro die gefüttert worden, von nun an gab ich die doppelte Dosis = 5 Reif. E. Der Erfolg war abermals ein Ansteigen des O. I., der jedoch auf gleicher Höhe, nämlich auf dem Werte 1,0 stehenblieb. Mit Verabreichung einer abermaligen doppelten Dosis setzte nun eine weitere Erhöhung der opsonischen Zahl ein, und zwar stieg sie von 1,0 auf 1,1, dann auf 1,3 und sank zum Schluß wieder auf 1,2. Bei der letzten Fütterung mit der gleichen Dosis (10 Reif. E.) bemerken wir eine konstante Zunahme des O. I. Ähnlich liegen auch die Verhältnisse bei Ka. 1943. Auch hier sehen wir während der Fütterungen ein Ansteigen der opsonischen Kurve. Die Zunahme des O. I. ist hier besonders gut bei den letzten Versuchen ausgeprägt: von 1,0 geht die Größe auf 1,1, dann weiter auf 1,2 und schließlich auf 1,3. Andere Resultate erzielte ich dagegen bei Ka. 1932. Die gefundenen Werte des O. I. waren hier unregelmäßig. Da dieses Tier frühzeitig eingegangen ist und deshalb weitere Versuche nicht angestellt werden konnten, so sind die Ergebnisse nicht zu verwerten.

Wir sehen also, daß sich bei der Fütterung von Tieren mit Preloban der O. I. verändert:

1. Nach Einsetzen der Prolebanverabreichung steigt der O. I. an.

2. Eine Erhöhung der Dosen bedingt eine Zunahme der opsonischen Zahl.

3. Mit Aufhören der Fütterung findet ein Sinken der opsonischen Kurve statt.

So bewirkt denn die Verabreichung von Preloban Veränderungen des O. I., also Veränderungen des Opsoningehaltes im Blutserum.

Außer den Bestimmungen des O. I. nahm ich auch von Zeit zu Zeit eine Zählung der weißen Blutkörperchen vor. Hierzu bediente ich mich einer „Zählkammer", und zwar derjenigen von B ü r k e r. Wie aus den graphischen Zeichnungen hervorgeht, zeigt die Leukozytenzahl der Kontrolltiere keine erheblichen Veränderungen. Bei den Versuchstieren steigt nach Beginn der Fütterung und bei vermehrter Prelobanverabreichung die Leukozytenzahl an. Bis auf die letzten Versuche geht diese Zahl stets wieder zurück sowohl während als auch nach Unterbrechung der Fütterung. Bei den letzten Zählungen steigt die Leukozytenkurve ebenfalls wieder an, bleibt aber dann zum Schluß auf ungefähr gleicher Höhe. Doch können wir aus diesen Ergebnissen nicht feststellen, ob das Preloban die Leukozyten beeinflußt.

Nun will ich noch kurz auf Veränderungen eingehen, die das Preloban auf Herztätigkeit, Gewicht und sonstige Funktionen hervor-

gerufen hat. Täglich stellte ich den Pulsschlag der Kaninchen fest und entwickelte aus den erhaltenen Werten eine Kurve, die mir Aufschluß darüber geben sollte, ob eine Beeinflussung des Prelobans auf die Herztätigkeit vorliegt. Jedoch konnte ich keine Unterschiede feststellen, die Pulskurve verlief ebenso wie bei den Kontrolltieren normal, woraus man schließen kann, daß das Herz durch Preloban nicht beeinträchtigt wird. Außerdem prüfte ich auch ungefähr jeden 5. Tag das Gewicht der Tiere. Hierbei ergab sich gegenüber der Pulskurve ein ganz anderes Bild. Bei den Tieren 1925 und 1943 stieg die Gewichtskurve vom Beginn der Fütterungen aufwärts. Das Ka. 1925 wog vor der Fütterung 4 Pfund 135 g. Nach Beendigung meiner Versuche stellte ich ein Gewicht von 7 Pfund 390 g fest. Das bedeutet eine Zunahme von ungefähr 3,5 Pfund. Das Gewicht des Kaninchens 1943 betrug vor Beginn der Versuche 3 Pfund 390 g, nach Beendigung 5 Pfund 70 g. Auch hier ist eine Zunahme des Gewichtes zu verzeichnen. Daß nun im ersten Falle eine stärkere Gewichtszunahme erfolgt ist, rührt natürlich daher, daß das Ka. 1925 etwa 6 Monate, das 2. Tier dagegen nur 3 Monate behandelt wurde. Das Gewicht der Kontrolltiere dagegen blieb fast immer das gleiche. Ka. 1782 wog 3,5 Pfund und Ka. 1783 4,5 Pfund sowohl bei der ersten wie auch bei der letzten Gewichtsprüfung. Wir sehen also, daß durch die Verabreichung von Preloban eine Gewichtsvermehrung eintritt. Das Gewicht des Ka. 1932 aber nahm nach anfänglicher Zunahme stetig ab, es betrug vor der Behandlung 6 Pfund, bei der letzten Gewichtsprüfung nur noch 4 Pfund. Das Tier ist vor Abschluß meiner Versuche eingegangen.

Außer diesen Einflüssen des Prelobans auf Herz und Gewicht achtete ich auch darauf, ob und wie das Aussehen und Befinden der Tiere verändert wurden. Da konnte ich feststellen, daß die Ka. 1925 und Ka. 1934 im Laufe der Zeit sich in ihrem Aussehen veränderten. Ihr Haarwuchs wurde üppig, weich und geschmeidig. Auch ihr Befinden mußte ein gutes sein; denn die Tiere zeigten sich äußerst lebhaft und lebendig. So muß also das Preloban auch auf Aussehen und Befinden einen Einfluß ausüben.

Außer den bisher beschriebenen Bestimmungen führte ich auch noch die Bestimmungen des Komplementes durch. Die Versuchsanordnung ist folgende: Ich fülle zunächst 10 Röhrchen mit Serum des Kaninchenblutes in fallenden Mengen von 0,1 ccm bis 0,01 ccm, dann 9 Röhrchen mit einer $^1/_{10}$ Serumverdünnung und zwar von 0,09 ccm fallend bis 0,01 ccm. Hiernach fülle ich die Reagenzgläser mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0,1 ccm auf, so daß überall die gleiche Flüssigkeitsmenge enthalten ist. Nun füge ich 0,1 ccm einer 3prozentigen Hammelblutkörperchenaufschwemmung und 0,1 ccm Amboceptor in einer Verdünnung von 1:600 hinzu. Die in einem geeig-

neten Gestell untergebrachten Röhrchen bringe ich nun 20 Minuten lang in ein Wasserbad von 37°. Nach Herausnahme werden die Röhrchen noch 24 Stunden hindurch der Zimmertemperatur ausgesetzt und dann die Ergebnisse abgelesen, die in Zahlen ausgedrückt werden. Diese Zahlen geben den Grad der Hämolyse an. Es bedeutet:

4 = vollständige Hämolyse,

3 = fast vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen,

2 = teilweises Auflösen der Blutkörperchen,

1 = kaum eine Hämolyse,

0 = vollständiges Ausbleiben der Hämolyse.

Die durchgeführten Versuche geben uns kein klares Bild über das Verhalten des Komplements. Die Zahlen, die den Grad der Hämolyse angeben, stimmen im wesentlichen bei allen Tieren, sowohl den Versuchs- wie auch den Kontrolltieren, überein. Somit sind Änderungen des Komplementgehaltes während der Behandlungszeit nicht eingetreten.

Zusammenfassung.

Das Verhalten des O. I. bei mit Preloban gefütterten Tieren ist verschieden. Einmal nimmt der O. I. bei Verabreichung mit Preloban zu, was besonders der Fall ist, wenn die Dosen gesteigert und verdoppelt werden. Weiter ist bei Aussetzen der Prelobanfütterung eine Abnahme der opsonischen Zahl zu verzeichnen. Daraus ist ersichtlich, daß das Preloban einen Einfluß auf den Opsoningehalt des Blutserums ausübt. Ob auch das Preloban auf die Leukozyten einwirkt, ließ sich durch die Versuche nicht nachweisen. Ferner konnte ich eine Gewichtszunahme der Tiere während der Versuche feststellen. Auch Aussehen und Befinden der Kaninchen wurden merklich beeinflußt. So sehen wir, daß das Hypophysenvorderlappenpräparat „Preloban" eine Reihe von Stoffen enthält, die große und weittragende Wirkungen besitzen. Da das Präparat noch jungen Ursprungs ist und zudem auch noch nicht allzu viele Versuche damit angestellt wurden, so ist hier noch die Möglichkeit zu weiteren Forschungen gegeben. Doch bereits die nur wenigen bisher angestellten Versuche haben gezeigt, daß das Preloban therapeutisch in mannigfacher Weise bei den verschiedensten Erkrankungen mit Erfolg angewandt werden kann.

Komplementbestimmung.

Serum	0,1	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	1:10	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01
NaCl	0,9	0 01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09		0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
Amb.		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hbl.		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Ka. 1925:

Serum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
28. 7. 34	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0
14. 8.	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0
21. 8.	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
30. 8.	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0
17. 11.	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0
4. 12.	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0
11 12.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
17. 12.	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0
21. 1. 35	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0
31. 1.	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0

Ka. 1932:

Serum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
9. 8. 34	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0
14. 8.	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0
21. 8.	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0
30. 8.	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0

Ka. 1943:

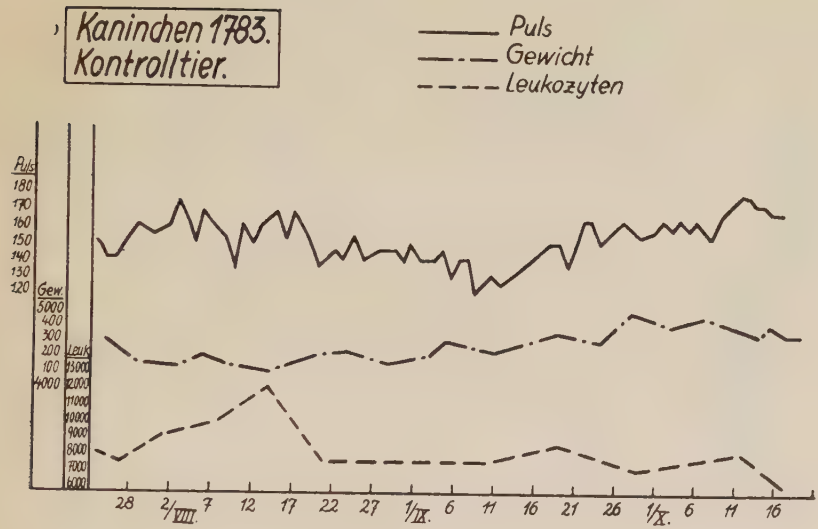
Serum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
17. 11. 34	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0
4. 12.	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0
11. 12.	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
18. 12.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	0	0	0
21. 1. 35	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
31. 1.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0

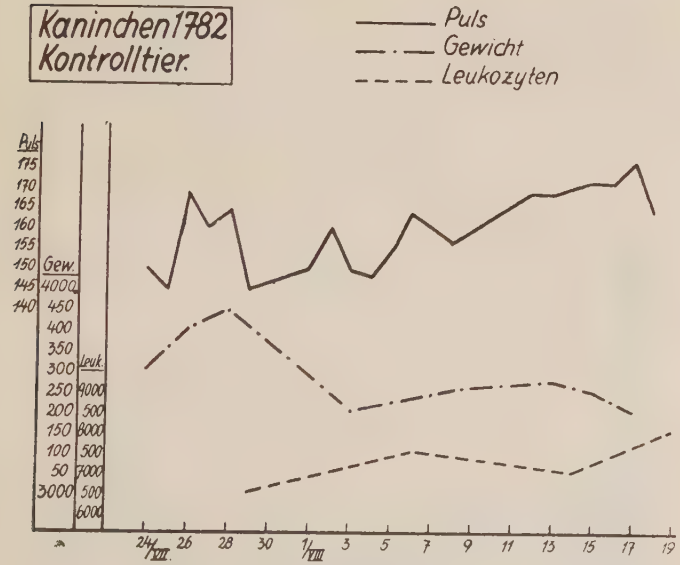
Ka. 1782 (Kontrolltier):

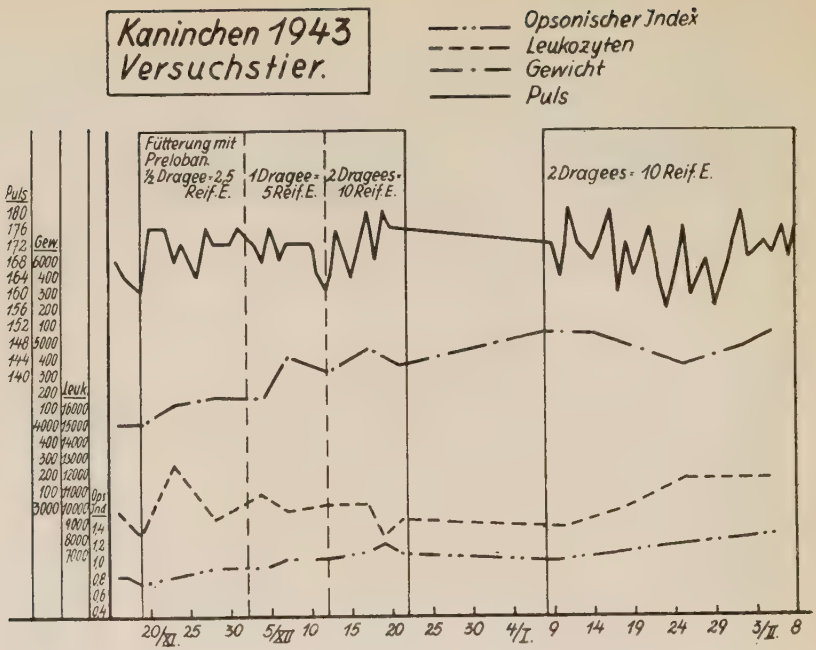
Serum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
25. 7. 34	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	1	1	0	0
18. 8.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0
21. 9.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0

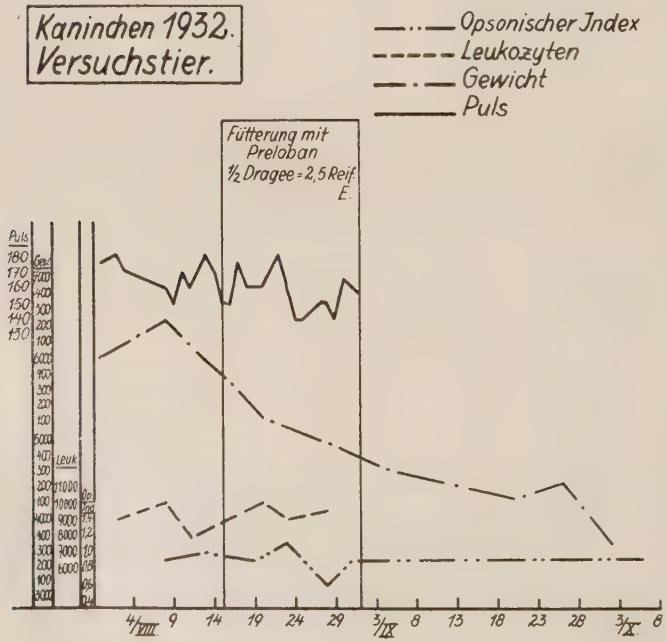
Ka. 1783 (Kontrolltier):

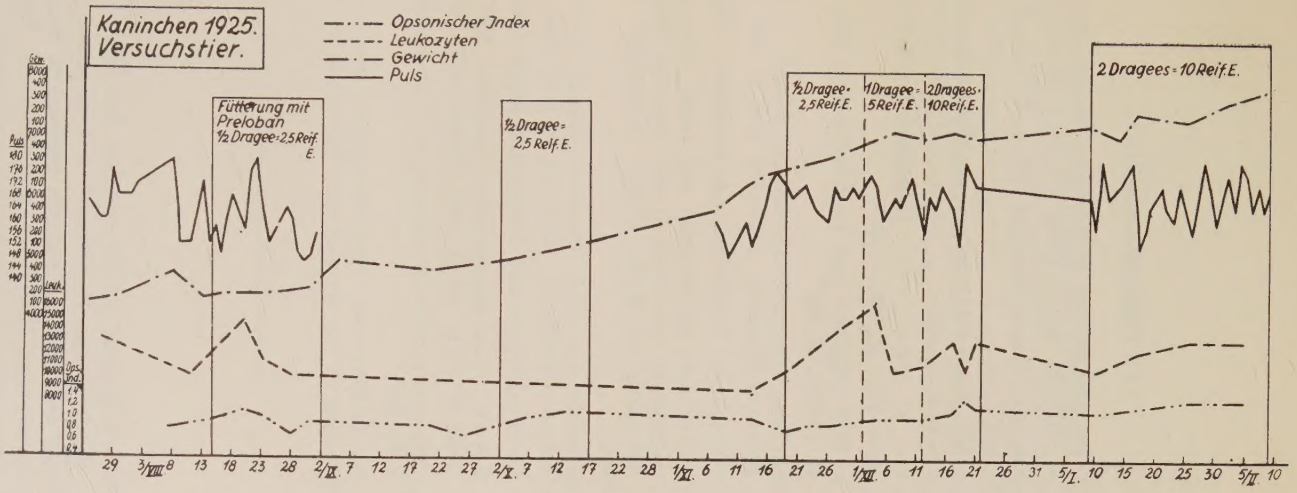
Serum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
25. 7. 34	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
18. 8.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0
21. 9.	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0


Kaninchen 1783.
Kontrolltier.
Puls
Gewicht
Leukozyten
Puls
180
170
160
150
140
130
120
Gew.
5000
400
300
200
100
4000
Leuk.
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
28
2/VIII.
7
12
17
22
27
1/IX.
6
11
16
21
26
1/X.
6
11
16


Kaninchen 1782
Kontrolltier.
Puls
Gewicht
Leukozyten
Puls
175
170
165
160
155
150
145
140
Gew.
4000
450
400
350
300
250
200
150
100
50
3000
Leuk.
9000
8000
7000
6000
500
500
500
500
24/VII.
26
28
30
1/VIII
3
5
7
9
11
13
15
17
19


Kaninchen 1943
Versuchstier.
Opsonischer Index
Leukozyten
Gewicht
Puls
Fütterung mit Preloban. ½ Dragee = 2,5 Reif. E.
1 Dragee = 5 Reif. E.
2 Dragees = 10 Reif. E.
2 Dragees = 10 Reif. E.
Puls
Gew.
Leuk.
Ops Ind
20/XI. 25 30 5/XII 10 15 20 25 30 4/I. 9 14 19 24 29 3/II. 8


Kaninchen 1932.
Versuchstier.
Opsonischer Index
Leukozyten
Gewicht
Puls
Fütterung mit Preloban ½ Dragee = 2,5 Reif. E.
Puls
Leuk
4/VIII. 9 14 19 24 29 3/IX. 8 13 18 23 28 3/X. 8


Kaninchen 1925.
Versuchstier.
Opsonischer Index
Leukozyten
Gewicht
Puls
Fütterung mit Prelobain ½ Dragee=2,5 Reif. E.
½ Dragee= 2,5 Reif. E.
½ Dragee= 2,5 Reif. E.
1 Dragee= 5 Reif. E.
2 Dragees= 10 Reif. E.
2 Dragees=10 Reif. E.

Literaturverzeichnis.

Aschner, B.: Physiologie der Hypophyse. Handb. d. inn. Sekretion. Hsgg. v. M. Hirsch. Berlin 1929. Bd. II, 1. S. 353—355.

Böhme: Opsonine und Vaccinetherapie. Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 62 (1914). S. 454.

Dieudonné u. Weichardt: Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 1925. S. 1—88.

Friedberger u. R. Pfeiffer: Lehrbuch der Mikrobiologie. 1919. Bd. I. S. 140—151; S. 182—190.

Friedemann: Über Opsonine und Vaccinetherapie. Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 65 (1916). S. 49.

Hahn, M.: Natürliche Immunität (Resistenz). Handb. d. path. Mikroorg. v. Kolle, Kraus, Uhlenhuth. 1929. Bd. I, 2. S. 663—745.

Höber, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1930. S. 231.

Kolle u. Prigge: Die Grundlagen der Lehre von der erworbenen aktiven (allgemeinen und lokalen) und passiven Immunität. Handb. d. path. Mikroorg. v. Kolle, Kraus, Uhlenhuth. 1929. Bd. I, 1. S. 607—659.

Neufeld: Bakteriotropine und Opsonine. Handb. d. path. Mikroorg. v. Kolle, Kraus, Uhlenhuth. 1929. Bd. II, 2. S. 929—973.

Reiter, H.: Vaccinetherapie und Vaccinediagnostik. 1913. S. 1—44.

Steinitz u. Thau: Über hypophysäre Kachexie. Ref. nach Ther. d. Gegenw. 1932, Nr. 7 u. Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr. 34.

Wells, H. G.: Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge. 1927. S. 252—267.

Wright, E. A.: Technik von Gummisaugkappe und Glaskapillare und ihre Anwendung in der Medizin und Bakteriologie. 1914.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. K. W. Jötten, Direktor des Hygienischen Institutes, für die freundliche Überlassung des Themas meinen herzlichen Dank aussprechen. Besonders danke ich auch Herrn Dr. med. habil. H. Reploh für Unterstützung und Ratschläge bei der Anfertigung meiner Arbeit.

Lebenslauf.

Am 28. November 1907 wurde ich als Sohn des Postinspektors Peter Wiechers in Paderborn i. W. geboren. Auf dem humanistischen Gymnasium Theodorianum in Paderborn erwarb ich 1931 das Reifezeugnis. Vom Sommersemester 1931 ab studierte ich Zahnheilkunde in Bonn, wo ich die Vorprüfung bestand. Darauf besuchte ich die Westfälische Wilhelms-Universität in Münster. Hier bestand ich im Mai 1935 das Staatsexamen.